

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. Denominazione del medicinale

Omeprazolo Zentiva 20 mg capsule rigide gastroresistenti

### 2. Composizione qualitativa e quantitativa

Ciascuna capsula rigida gastroresistente contiene 20 mg di omeprazolo.

Eccipienti con effetti noti: Ogni capsula gastroresistente contiene 119-128,1 mg di saccarosio.

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1

### 3. Forma farmaceutica

Capsule rigide gastroresistenti

Capsule bianche, biancastre con inciso "OM 20"

### 4. Informazioni cliniche

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Le capsule gastroresistenti sono indicate per:

##### Adulti:

- Trattamento dell'ulcera duodenale;
- Prevenzione delle recidive di ulcera duodenale;
- Trattamento dell'ulcera gastrica;
- Prevenzione delle recidive di ulcera gastrica;
- Eradicazione dell'infezione da *Helicobacter pylori* nell'ulcera peptica, in associazione con appropriate terapie antibiotiche;
- Trattamento di ulcere gastriche e duodenali associate al trattamento con farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS);
- Prevenzione di ulcere gastriche e duodenali associate al trattamento con farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) in pazienti a rischio;
- Trattamento dell'esofagite da reflusso;
- Gestione a lungo termine del paziente con esofagite da reflusso guarita;
- Trattamento sintomatico della malattia da reflusso gastroesofageo sintomatica;
- Trattamento della sindrome di Zollinger-Ellison.

##### Popolazione pediatrica:

*Bambini di età superiore ad un anno e peso corporeo  $\geq 10$  Kg*

- Trattamento dell'esofagite da reflusso;
- Trattamento sintomatico della pirosi gastrica e del rigurgito gastroesofageo nella malattia da reflusso gastroesofageo.

*Bambini di età superiore ai 4 anni e adolescenti*

- Trattamento, in combinazione con antibiotici, dell'ulcera duodenale causata da *H. pylori*.

## 4.2 Posologia e modo di somministrazione

### Posologia

#### *Adulti*

##### Trattamento delle ulcere duodenali

La dose raccomandata nei pazienti con un'ulcera duodenale in corso è 20 mg una volta al giorno. Nella maggior parte dei pazienti la guarigione avviene entro 2 settimane. Per alcuni pazienti che non sono completamente guariti, dopo il trattamento iniziale, di solito la guarigione avviene durante le ulteriori 2 settimane di trattamento. Nei pazienti con ulcera duodenale che rispondono poco al trattamento è raccomandata la dose giornaliera di 40 mg e la guarigione si ottiene di solito entro 4 settimane di trattamento.

##### Prevenzione delle recidive delle ulcere duodenali

Per la prevenzione delle recidive di ulcera duodenale in pazienti negativi all'*H. pylori* o quando l'eradicazione dell'*H. pylori* non è possibile, la dose raccomandata è 20 mg una volta al giorno. In alcuni pazienti la dose giornaliera di 10 mg può essere sufficiente. In caso di fallimento della terapia, la dose può essere aumentata a 40 mg.

##### Trattamento delle ulcere gastriche

La dose raccomandata è 20 mg una volta al giorno. Nella maggior parte dei pazienti si ottiene la guarigione entro 4 settimane. Per quei pazienti che non sono completamente guariti dopo il trattamento iniziale, la guarigione si ha solitamente entro ulteriori 4 settimane di trattamento. Per i pazienti con ulcera gastrica che rispondono poco al trattamento è raccomandata una dose di 40 mg una volta al giorno e la guarigione si ottiene solitamente entro 8 settimane.

##### Prevenzione delle recidive delle ulcere gastriche

Per la prevenzione delle recidive di ulcera gastrica nei pazienti che rispondono poco al trattamento la dose raccomandata è 20 mg una volta al giorno. Se necessario la dose può essere aumentata a 40 mg una volta al giorno.

##### Eradicazione dell' *H. pylori* nei pazienti con ulcera peptica

Per l'eradicazione dell' *H. pylori* la scelta dell'antibiotico deve tener conto della tolleranza individuale del paziente al farmaco, e deve essere fatta in accordo agli schemi terapeutici nazionali, regionali e locali e alle linee guida vigenti.

- Omeprazolo 20 mg + claritromicina 500 mg + amoxicillina 1000 mg, ciascun medicinale due volte al giorno per una settimana, o
- Omeprazolo 20 mg + claritromicina 250 mg (in alternativa 500 mg)+ metronidazolo 400 mg (o 500 mg o tinidazolo 500 mg), ciascun medicinale per due volte al giorno per una settimana, o
- Omeprazolo 40 mg una volta al giorno associato ad amoxicillina 500 mg e metronidazolo 400 mg (o 500 mg o tinidazolo 500 mg), entrambi tre volte al giorno per una settimana.

Con ciascun regime la terapia può essere ripetuta se il paziente risulta ancora positivo all'*H. pylori*.

#### Trattamento delle ulcere gastriche e duodenali associate alla terapia con FANS

Per il trattamento delle ulcere gastriche e duodenali associate alla terapia con FANS la dose raccomandata è 20 mg una volta al giorno. Nella maggior parte dei pazienti si ha la guarigione entro 4 settimane di trattamento. Per quei pazienti che non sono completamente guariti dopo il trattamento iniziale la guarigione di solito avviene nelle ulteriori 4 settimane di trattamento.

#### Prevenzione delle ulcere gastriche e duodenali associate alla terapia con FANS nei pazienti a rischio

Per la prevenzione delle ulcere gastriche e duodenali associate alla terapia con FANS nei pazienti a rischio (età > di 60 anni e con una anamnesi di ulcere gastriche e duodenali e di sanguinamenti del tratto gastrointestinale superiore) la dose raccomandata è 20 mg una volta al giorno.

#### Trattamento dell'esofagite da reflusso

La dose raccomandata è 20 mg una volta al giorno. Nella maggior parte dei pazienti si ha la guarigione entro 4 settimane di trattamento. Per quei pazienti che non guariscono completamente dopo il trattamento iniziale, la guarigione avviene di solito durante le ulteriori 4 settimane di trattamento.

Nei pazienti con grave esofagite è raccomandata una dose giornaliera di 40 mg e di solito si ottiene la guarigione entro 8 settimane di trattamento.

#### Gestione a lungo termine dei pazienti con esofagite dal reflusso guarita

Per la gestione a lungo termine dei pazienti con esofagite dal reflusso guarita la dose raccomandata è 10 mg una volta al giorno. Se necessario, la dose può essere aumentata a 20-40 mg una volta al giorno.

#### Trattamento della malattia da reflusso gastroesofageo sintomatica

La dose raccomandata è 20 mg una volta al giorno. I pazienti possono rispondere adeguatamente alla dose giornaliera di 10 mg, e pertanto, può essere considerato un aggiustamento individuale della dose.

Se non è stato raggiunto il controllo dei sintomi entro 4 settimane di trattamento con 20 mg giornalieri, si raccomanda un ulteriore accertamento clinico.

#### Trattamento della Sindrome di Zollinger-Ellison

Nei pazienti con la sindrome di Zollinger-Ellison la dose deve essere aggiustata individualmente e il trattamento deve continuare in base all'evidenza clinica. La dose iniziale raccomandata è 60 mg una volta al giorno.

Tutti i pazienti con patologia grave e inadeguata risposta ad altre terapie sono stati efficacemente controllati e più del 90% dei pazienti hanno assunto dosi giornaliere comprese tra 20 mg e 120 mg. Quando la dose giornaliera supera 80 mg, la dose deve essere frazionata in 2 somministrazioni al giorno.

## Popolazione pediatrica

*Bambini di età superiore ad un anno e un peso corporeo  $\geq 10$  Kg*

### Trattamento dell'esofagite da reflusso

Trattamento sintomatico della piroisi gastrica e rigurgito acido nella malattia da reflusso gastroesofageo.

Le posologie raccomandate sono le seguenti:

Età	Peso	Posologia
$\geq 1$ anno di età	10 -20 Kg	10 mg una volta al giorno. La dose può essere aumentata fino a 20 mg una volta al giorno, se necessario
$\geq 2$ anni di età	> di 20 Kg	20 mg una volta al giorno. La dose può essere aumentata fino a 40 mg una volta al giorno, se necessario

### Esofagite da reflusso

La durata del trattamento è di 4 -8 settimane

### Trattamento sintomatico della piroisi gastrica e rigurgito acido nella malattia da reflusso gastroesofageo

La durata del trattamento è 2-4 settimane. Se non viene raggiunto il controllo della sintomatologia dopo 2-4 settimane, si raccomanda un ulteriore accertamento clinico.

*Bambini di età superiore ai 4 anni di età e adolescenti*

### Trattamento dell'ulcera duodenale causata da *H. pylori*

Quando si seleziona la terapia combinata appropriata, si devono prendere in considerazione le linee guida nazionali, regionali e locali relative alla resistenza batterica, la durata del trattamento (comunemente di 7 giorni ma qualche volta fino a 14 giorni) e l'uso di appropriati agenti antibiotici.

Il trattamento deve essere controllato da un medico specialista.

Le posologie raccomandate sono le seguenti:

Peso	Posologia
15-30 kg	Combinazione con due antibiotici: omeprazolo 10 mg, amoxicillina 25 mg/Kg di peso corporeo e claritromicina 7,5 mg/Kg di peso corporeo, somministrati insieme due volte al giorno per una settimana
31-40 Kg	Combinazione con due antibiotici: omeprazolo 20 mg, amoxicillina 750 mg e claritromicina 7,5 mg/kg di peso corporeo, somministrati insieme due volte al giorno per una settimana
> 40 kg	Combinazione con due antibiotici: omeprazolo 20 mg, amoxicillina 1 g e claritromicina 500 mg, somministrati insieme due volte al giorno per una settimana

## *Popolazioni speciali*

### Danno renale

Non è necessario alcun adattamento posologico nei pazienti con compromissione della funzionalità renale (vedere paragrafo 5.2).

#### Compromissione epatica

In pazienti con funzionalità epatica compromessa può essere sufficiente una dose di 10-20 mg giornaliera (vedere paragrafo 5.2).

#### Anziani (> di 65 anni di età)

Non è necessario un aggiustamento della dose nei pazienti anziani (vedere paragrafo 5.2).

#### Modo di somministrazione

Si raccomanda di prendere le capsule di omeprazolo al mattino, deglutirle intere con mezzo bicchiere di acqua. Le capsule non devono essere masticate o frantumate.

#### *Pazienti con difficoltà a deglutire e bambini che possono bere o deglutire cibo semi solido*

I pazienti possono aprire le capsule ed deglutire il contenuto con mezzo bicchiere di acqua o dopo aver miscelato il contenuto con un liquido leggermente acido come ad esempio un succo di frutta o purea di mela o in acqua non frizzante.

I pazienti devono essere avvisati del fatto che devono assumere immediatamente la miscela (o entro 30 minuti) e che questa deve essere sempre mescolata appena prima di assumerla con mezzo bicchiere d'acqua.

In alternativa i pazienti possono succhiare il contenuto delle capsule e deglutire i pellets con mezzo bicchiere di acqua. I pellets hanno un rivestimento gastroprotettivo e quindi non devono essere masticati.

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità all'omeprazolo, ai benzimidazoli sostituiti o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati nel paragrafo 6.1.

L'omeprazolo come altri inibitori di pompa protonica (IPP) non deve essere usato in concomitanza con nelfinavir (vedere paragrafo 4.5).

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

In presenza di sintomi sospetti (ad esempio perdita di peso significativa e non voluta, vomito ricorrente, disfagia, ematemesi o melena) e quando l'ulcera gastrica è sospetta o presente, deve essere esclusa la presenza di una neoplasia prima di istituire il trattamento dal momento che la terapia può alleviare i sintomi e ritardare di conseguenza la diagnosi.

La co-somministrazione di atazanavir con inibitori di pompa protonica non è raccomandata (vedere paragrafo 4.5). Se la combinazione di atazanavir con un inibitore di pompa protonica è considerata inevitabile, è raccomandato uno stretto monitoraggio clinico (ad esempio controllo della carica virale) in associazione all'aumento della dose di atazanavir a 400 mg con 100 mg di ritonavir; il dosaggio di 20 mg di omeprazolo non deve essere superato.

L'omeprazolo, come tutti i medicinali inibitori della secrezione acida, possono ridurre l'assorbimento della vitamina B<sub>12</sub> (cianocobalamina) dovuto all'ipo o acloridia. Questa possibilità deve essere considerata in pazienti con carenza di riserve o che sono a rischio di un assorbimento ridotto di vitamina B<sub>12</sub> durante terapie a lungo termine.

L'omeprazolo è un inibitore del CYP2C19. Quando si inizia o si conclude un trattamento con omeprazolo, deve essere considerata la potenziale interazione con farmaci metabolizzati attraverso il CYP2C19. E' stata osservata interazione tra *clopidogrel* e omeprazolo (vedere paragrafo 4.5). L'importanza clinica di questa interazione non è chiara. Come precauzione l'uso concomitante di omeprazolo e *clopidogrel* deve essere evitato.

#### **Ipomagnesiemia**

E' stato osservato che gli IPP come omeprazolo, in pazienti trattati per almeno tre mesi e in molti casi per un anno, possono causare grave ipomagnesiemia. Gravi sintomi di ipomagnesiemia includono affaticamento, tetania, vaneggiamento, convulsioni, capogiro e aritmia ventricolare. Essi, inizialmente, si possono manifestare in modo insidioso ed essere trascurati. L'ipomagnesiemia, nella maggior parte dei pazienti, migliora dopo l'assunzione di magnesio e la sospensione dell'IPP.

Gli operatori sanitari devono considerare l'eventuale misurazione dei livelli di magnesio all'inizio e periodicamente nei pazienti in trattamento con IPP per un periodo prolungato o in terapia con digossina o medicinali che possono causare ipomagnesiemia (ad esempio diuretici).

Gli inibitori di pompa protonica, specialmente se utilizzati a dosaggi elevati e per periodi prolungati (> 1 anno), possono causare un lieve aumento di rischio di fratture dell'anca, del polso e della colonna vertebrale, soprattutto in pazienti anziani o in presenza di altri fattori di rischio conosciuti. Studi osservazionali suggeriscono che gli inibitori di pompa protonica possono aumentare il rischio complessivo di frattura dal 10% al 40%. Tale aumento può essere in parte dovuto ad altri fattori di rischio. I pazienti a rischio di osteoporosi devono ricevere le cure in base alle attuali linee guida di pratica clinica e devono assumere un'adeguata quantità di vitamina D e calcio.

#### **Interferenza con test di laboratorio**

Un livello aumentato di Cromogranina A (CgA) può interferire con gli esami diagnostici per tumori neuroendocrini. Per evitare tale interferenza, il trattamento con Omeprazolo Zentiva deve essere sospeso per almeno 5 giorni prima delle misurazioni della CgA (vedere paragrafo 5.1). Se i livelli di CgA e di gastrina non sono tornati entro il range di riferimento dopo la misurazione iniziale, occorre ripetere le misurazioni 14 giorni dopo l'interruzione del trattamento con inibitore della pompa protonica.

Alcuni bambini con malattie croniche possono richiedere un trattamento a lungo termine sebbene non sia raccomandato.

Il trattamento con inibitori di pompa protonica può indurre un leggero aumento del rischio di infezioni gastrointestinali come *Salmonella* e *Campylobacter* (vedere paragrafo 5.1).

Come in tutti i trattamenti a lungo termine, specialmente quando il periodo di trattamento è superiore a 1 anno, i pazienti devono essere monitorati regolarmente.

#### **Lupus eritematoso cutaneo subacuto (LECS)**

Gli inibitori della pompa protonica sono associati a casi estremamente infrequenti di LECS. In presenza di lesioni, soprattutto sulle parti cutanee esposte ai raggi solari, e se accompagnate da artralgia, il paziente deve rivolgersi immediatamente al medico e l'operatore sanitario deve valutare l'opportunità di interrompere il trattamento con Omeprazolo Zentiva. La comparsa di LECS in seguito ad un trattamento con un

inibitore della pompa protonica può accrescere il rischio di insorgenza di LECS con altri inibitori della pompa protonica.

Questo medicinale contiene saccarosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, da malassorbimento di glucosio-galattosio, o da insufficienza di sucralasi-isomaltasi, non devono assumere questo medicinale.

#### 4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

##### Effetti di omeprazolo sulla farmacocinetica di altri principi attivi

###### Principi attivi con assorbimento pH dipendente

La riduzione dell'acidità gastrica durante il trattamento con omeprazolo può aumentare o ridurre l'assorbimento di principi attivi con assorbimento gastrico pH-dipendente.

###### Nelfinavir, atazanavir

I livelli plasmatici di *nelfinavir* e *atazanavir* sono ridotti in caso di co-somministrazione con omeprazolo.

La concomitante somministrazione di omeprazolo con nelfinavir è controindicata (vedere paragrafo 4.3)

La co-somministrazione di omeprazolo (40 mg una volta al giorno) riduce mediamente l'esposizione a nelfinavir di circa il 40% e l'esposizione media del metabolita farmacologicamente attivo M8 è ridotto di circa il 75-90%. L'interazione può anche coinvolgere l'inibizione del CYP2C19.

La concomitante somministrazione di omeprazolo con atazanavir non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4). La concomitante somministrazione di omeprazolo (40 mg una volta al giorno) con atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg in volontari sani ha causato una riduzione del 75% dell'esposizione ad atazanavir. L'aumento della dose di atazanavir a 400 mg non ha compensato l'effetto di omeprazolo sull'esposizione ad atazanavir.

La co-somministrazione di omeprazolo (20 mg una volta al giorno) con 400 mg di atazanavir/ritonavir 100 mg in volontari sani ha ridotto l'esposizione a atazanavir approssimativamente del 30% in confronto a 300 mg di atazanavir/ritonavir 100 mg una volta al giorno.

###### Digossina

Il trattamento concomitante con omeprazolo (20 mg una volta al giorno) e digossina in soggetti sani aumenta la biodisponibilità della digossina del 10%. E' stata raramente riportata tossicità da digossina. Tuttavia si deve prestare cautela quando omeprazolo è somministrato ad alte dosi a pazienti anziani.

Il monitoraggio terapeutico della digossina deve quindi essere aumentato.

###### Clopidogrel

I risultati ottenuti da studi su pazienti sani hanno dimostrato un'interazione farmacocinetica (PK)/farmacodinamica (PD) tra clopidogrel (dose di carico 300 mg / dose di mantenimento 75 mg al giorno) e omeprazolo (80 mg p.o. al giorno), risultante in una diminuzione media del 46% dell'esposizione al metabolita attivo del clopidogrel ed in una diminuzione media del 16% dell'inibizione massima (ADP indotta) dell'aggregazione piastrinica.

Sono stati riportati dati divergenti, provenienti da studi osservazionali e clinici, sulle implicazioni cliniche di una interazione PK/PD di omeprazolo in termini di eventi

cardiovascolari maggiori. A titolo precauzionale, deve essere scoraggiato l'uso concomitante di omeprazolo e clopidogrel (vedere paragrafo 4.4).

#### *Altri principi attivi*

L'assorbimento di posaconazolo, erlotinib, ketoconazolo e itraconazolo è significativamente ridotto e quindi l'efficacia clinica può essere compromessa. Per posaconazolo e erlotinib l'uso concomitante deve essere evitato.

#### *Sostanze attive metabolizzate dal CYP2C19*

L'omeprazolo è un inibitore moderato del CYP2C19, il maggior metabolizzatore enzimatico dell'omeprazolo. Quindi il metabolismo di sostanze attive anch'esse metabolizzate dal CYP2C19 può essere ridotto e l'esposizione sistemica a queste sostanze aumenta. Esempi di queste sostanze sono R-warfarin e altre antagonisti della vitamina K, cilostazolo, diazepam e fenitoina.

#### Cilostazolo

L'omeprazolo, somministrato a soggetti sani in dose di 40 mg in uno studio crossover, aumenta la  $C_{max}$  e l'AUC per cilostazolo del 18% e del 26% rispettivamente e uno dei suoi metaboliti attivi aumenta del 29% e del 69% rispettivamente.

#### Fenitoina

E' raccomandato un monitoraggio dei livelli plasmatici di fenitoina durante le prime 2 settimane successive all'inizio del trattamento con omeprazolo e, se si attua un aggiustamento della dose di fenitoina, occorre un monitoraggio, e un ulteriore aggiustamento della dose deve essere effettuato alla fine del trattamento con omeprazolo.

#### *Meccanismo sconosciuto*

#### Saquinavir

La somministrazione concomitante di omeprazolo con saquinavir/ritonavir porta ad un aumento dei livelli plasmatici di saquinavir approssimativamente del 70% associato ad una buona tollerabilità nei pazienti affetti da HIV.

#### Tacrolimus

La somministrazione concomitante di omeprazolo ha portato ad un aumento dei livelli sierici di tacrolimus. Deve essere condotto un più assiduo monitoraggio delle concentrazioni di tacrolimus così come della funzionalità renale (clearance della creatinina) e il dosaggio di tacrolimus deve essere adattato se necessario.

#### Metotrexato

Se somministrato insieme ad inibitori di pompa protonica, in alcuni pazienti è stato riscontrato un aumento dei livelli di metotrexato. Quando il metotrexato viene somministrato ad alte dosi si deve considerare una temporanea sospensione di omeprazolo.

#### Effetti di altre sostanze attive sulla farmacocinetica dell'omeprazolo

#### *Inibitori del CYP2C19 e/o del CYP3A4*

Dato che l'omeprazolo è metabolizzato dal CYP2C19 e dal CYP3A4, le sostanze attive conosciute per inibire il CYP2C19 o il CYP3A4 (quali claritromicina e voriconazolo) possono indurre un aumento dei livelli sierici dell'omeprazolo diminuendo la sua velocità di metabolizzazione. Il trattamento concomitante con voriconazolo porta ad un aumento all'esposizione di omeprazolo pari a più del doppio. Generalmente, dato che alte dosi di omeprazolo sono ben tollerate, non è



richiesto un adattamento della dose. Tuttavia l'adattamento della dose deve essere considerato in pazienti con grave compromissione della funzionalità epatica, e nel caso di un trattamento a lungo termine.

#### *Induttori del CYP2C19 e/o del CYP3A4*

Le sostanze attive conosciute come induttori del CYP2C19 o del CYP3A4 o entrambi (quali rifampicina e erba di San Giovanni) possono indurre una riduzione dei livelli sierici di omeprazolo aumentando la velocità di metabolizzazione dell'omeprazolo.

## **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

### Gravidanza

I risultati di tre studi epidemiologici prospettici (più di 1000 bambini esposti) indicano che non ci sono effetti avversi dell'omeprazolo sulla gravidanza o sulla salute del feto/neonato. L'omeprazolo può essere usato in gravidanza.

### Allattamento

L'omeprazolo è escreto nel latte materno ma è improbabile che influenzi il bambino se usato alle dosi terapeutiche.

### Fertilità

Gli studi sugli animali con la somministrazione per via orale non indicano effetti sulla fertilità.

## **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

E' improbabile che l'omeprazolo abbia effetti sulla capacità di guidare o usare macchinari. Si possono avere reazioni avverse come capogiri e disturbi visivi (vedere paragrafo 4.8). Se tali reazioni si manifestano, i pazienti non devono guidare o usare macchinari.

## **4.8 Effetti indesiderati**

### Riassunto del profilo di sicurezza

Gli effetti indesiderati più comuni (1 - 10% dei pazienti) sono mal di testa, dolore addominale, costipazione, diarrea, flatulenza e nausea/vomito.

### Tabella delle reazioni avverse tabulate

Le seguenti reazioni avverse da farmaco sono state identificate o sospettate nel programma di studi clinici condotti con omeprazolo e nell'esperienza post marketing. Non sono stati trovati effetti dose-correlati. Le reazioni avverse elencate di seguito sono state classificate in accordo alla classificazione per organi e sistemi (SOC).

Le categorie di frequenza sono definite in accordo alla seguente convenzione: Molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), Non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), molto raro ( $< 1/10.000$ ), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

<b>SOC/frequenza</b>	<b>Reazioni avverse</b>
<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>	
Raro	Leucopenia, trombocitopenia

Molto raro	Agranulocitosi, pancitopenia
<b>Patologie del sistema immunitario</b>	
Raro	Reazioni di ipersensibilità come febbre, angioedema, reazioni anafilattiche/shock
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>	
Raro	Iponatremia
Non nota	Ipomagnesemia; grave ipomagnesiemia che può portare a ipocalciemia. Ipomagnesiemia può anche essere associata ad ipokaliemia.
<b>Disturbi psichiatrici</b>	
Non comune	Insonnia
Raro	Agitazione, confusione, depressione
Molto raro	Aggressione, allucinazioni
<b>Patologie del sistema nervoso</b>	
Comune	Cefalea
Non comune	Capogiri, parestesia, sonnolenza
Raro	Disturbi del gusto
<b>Patologie dell'occhio</b>	
Raro	Visione offuscata
<b>Patologie dell'orecchio e del labirinto</b>	
Non comune	Vertigine
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>	
Raro	Broncospasmo
<b>Patologie gastrointestinali</b>	
Comune	Dolore addominale, costipazione, diarrea, flatulenza, nausea/vomito, polipi della ghiandola fundica (benigno)
Raro	Secchezza delle fauci, stomatite, candidiasi gastrointestinale, colite microscopica
<b>Patologie epatobiliari</b>	
Non comune	Aumento degli enzimi epatici
Raro	Epatiti con o senza ittero
Molto raro	Insufficienza epatica, encefalopatia in pazienti con una preesistente malattia del fegato
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>	
Non comune	Dermatite, prurito, rash, orticaria
Raro	Alopecia, fotosensibilità
Molto raro	Eritema multiforme, sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica (NET)
Non nota	Lupus eritematoso cutaneo subacuto (vedere paragrafo 4.4)
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>	
Non	Frattura dell'anca, del polso o della colonna

comune	vertebrale
Raro	Artralgia, mialgia
Molto raro	Debolezza muscolare
<b>Patologie renali e urinarie</b>	
Raro	Nefrite interstiziale
<b>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</b>	
Molto raro	Ginecomastia
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>	
Non comune	Malessere, edema periferico
Raro	Aumento della sudorazione

#### Popolazione pediatrica

La sicurezza di omeprazolo è stata valutata in un totale di 310 bambini di età tra 0 e 16 anni affetti da malattie correlate all'acidità. Ci sono dati limitati sulla sicurezza a lungo termine in 46 bambini che hanno ricevuto una terapia di mantenimento con omeprazolo fino a 749 giorni durante uno studio clinico per una grave erosione da esofagite. Il profilo degli eventi avversi era generalmente lo stesso rilevato negli adulti trattati per breve o lungo periodo. Non sono disponibili dati a lungo termine sugli effetti di omeprazolo sulla pubertà e sulla crescita.

#### **Segnalazione delle reazioni avverse sospette**

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo [www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa](http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa).

#### **4.9 Sovradosaggio**

Sono disponibili informazioni limitate sugli effetti di un sovradosaggio di omeprazolo nell'uomo. In letteratura sono stati descritti dosi fino a 560 mg e sono state ricevute segnalazioni occasionali di dosi singole orali che hanno raggiunto i 2.400 mg di omeprazolo (120 volte la dose clinica abituale raccomandata). Sono stati riportati nausea, vomito, capogiri, dolore addominale, diarrea e cefalea. In singoli casi sono stati descritti anche apatia, depressione e confusione.

I sintomi descritti sono stati transitori e non è stata riportata alcuna grave conseguenza. La velocità di eliminazione è rimasta imm modificata (cinetica di primo ordine) all'aumentare delle dosi. Il trattamento, se necessario, è sintomatico.

#### **5. Proprietà farmacologiche**

##### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Farmaci per disturbi correlati alla secrezione acida, inibitori di pompa protonica.

Codice ATC: A02BC01

#### Meccanismo d'azione

L'omeprazolo è una miscela racemica di due enantiomeri, che riduce la secrezione acida gastrica attraverso un meccanismo di azione altamente selettivo. E' un specifico inibitore di pompa acida delle cellule parietali. Agisce rapidamente e

fornisce un controllo tramite inibizione reversibile della secrezione acida gastrica con una sola dose al giorno.

L'omeprazolo è una base debole che si accumula e viene convertito nella forma attiva nella zona più acida dei canalicoli intracellulari all'interno delle cellule parietali, dove inibisce l'enzima H<sup>+</sup>K<sup>+</sup>-ATPase della pompa acida. Questo effetto che si ha nella fase finale della formazione acida gastrica è dose dipendente e permette un'inibizione molto efficace sia della secrezione acida basale che di quella stimolata, indipendentemente dagli stimoli.

#### Effetti farmacodinamici

Tutti gli effetti farmacodinamici osservati possono essere spiegati considerando l'effetto di omeprazolo sulla secrezione acida.

#### *Effetti sulla secrezione acida gastrica*

Il dosaggio orale di omeprazolo una volta al giorno fornisce una rapida ed efficace inibizione diurna e notturna della secrezione acida gastrica con un effetto massimo raggiunto entro 4 giorni di trattamento. Con 20 mg di omeprazolo una riduzione media di almeno l'80% dell'acidità intragastrica nelle 24 ore viene quindi mantenuta nei pazienti con ulcera duodenale, con una riduzione media del picco acido dopo stimolazione con pentagastrina di circa il 70% 24 ore dopo la somministrazione.

La somministrazione orale di 20 mg di omeprazolo consente di mantenere un pH $\geq$  3 per un tempo medio di 17 ore su 24 nei pazienti con ulcera duodenale.

Come conseguenza della ridotta secrezione acida e dell'acidità intragastrica, l'omeprazolo riduce/normalizza in modo dose-dipendente l'esposizione acida dell'esofago nei pazienti affetti da malattia da reflusso gastroesofageo.

L'inibizione della secrezione acida è correlata all'andamento nel tempo della concentrazione plasmatica dell'area sottesa alla curva (AUC) dell'omeprazolo e non alla concentrazione plasmatica ad un tempo stabilito.

Durante il trattamento con omeprazolo non è stata osservata tachifilassi.

#### *Effetti su H. pylori*

H. pylori è associato alla malattia ulcerosa peptica, incluse ulcera gastrica e duodenale. H. pylori è il maggiore responsabile nello sviluppo di gastrite. H. pylori insieme all'acido gastrico sono i maggiori fattori responsabili dello sviluppo di ulcera peptica. H. pylori è il maggior fattore responsabile dello sviluppo della gastrite atrofica associata a un aumentato rischio di sviluppare tumore dello stomaco.

L'eradicazione dell'H. pylori con omeprazolo e antibiotici è associato ad alte percentuali di guarigione e a una remissione a lungo termine dell'ulcera peptica.

La doppia terapia è stata valutata ed è risultata meno efficace rispetto alla tripla terapia. Tuttavia essa può essere presa in considerazione nei casi in cui un'ipersensibilità nota sconsigli l'uso della tripla terapia.

#### *Altri effetti correlati all'inibizione acida*

Durante il trattamento a lungo termine sono stati riportati casi di cisti ghiandolari gastriche con una frequenza alquanto maggiore. Queste modifiche sono una conseguenza fisiologica della marcata inibizione della secrezione acida, sono benigne e sembrano essere reversibili.

La diminuzione dell'acidità gastrica di qualsiasi origine, inclusa quella dovuta agli inibitori della pompa protonica, aumenta la carica batterica gastrica normalmente

presente nel tratto gastrointestinale. Il trattamento con farmaci che riducono l'acidità può portare ad un leggero aumento del rischio di infezioni gastrointestinali quali per esempio da *Salmonella*, *Campylobacter* e *Clostridium difficile*.

Durante il trattamento con medicinali antisecretori, la gastrina sierica aumenta in risposta alla diminuzione della secrezione acida. Anche la CgA aumenta a causa della ridotta acidità gastrica. Il livello aumentato di CgA può interferire con gli esami diagnostici per tumori neuroendocrini.

Le prove disponibili pubblicate suggeriscono che gli inibitori della pompa protonica devono essere sospesi tra i 5 giorni e le 2 settimane prima delle misurazioni della CgA. Questo per consentire ai livelli di CgA, che potrebbero essere falsamente elevati a seguito del trattamento con IPP, di tornare entro il range di riferimento.

Un aumento del numero delle cellule ECL, possibilmente correlato ad un aumento dei livelli sierici di gastrina, è stato osservato in alcuni pazienti (sia bambini che adulti) durante il trattamento a lungo termine con omeprazolo.

I risultati non sono stati considerati clinicamente significativi.

#### Popolazione pediatrica

In uno studio non controllato in bambini (età da 1 a 16 anni) affetti da grave esofagite da reflusso l'omeprazolo al dosaggio da 0,7 a 1,4 mg/Kg, ha migliorato il grado di esofagite nel 90% dei casi e ha ridotto significativamente i sintomi da reflusso. In uno studio in singolo cieco bambini di età compresa tra 0 e 24 mesi, affetti da malattia da reflusso gastroesofageo diagnosticata clinicamente, sono stati trattati con 0,5, 1,0 o 1,5 mg di omeprazolo/Kg. La frequenza degli episodi di vomito/rigurgito è diminuita del 50% dopo 8 settimane di trattamento indipendentemente dalla dose.

#### *Eradicazione dell'H. pylori nei bambini*

Uno studio in doppio cieco randomizzato (studio Héliot) ha concluso che l'omeprazolo in combinazione con due antibiotici (amoxicillina e claritromicina) era sicuro ed efficace nel trattamento delle infezioni da *H. pylori* in bambini di 4 anni di età ed oltre affetti da gastrite: la percentuale di eradicazione dell'*H. pylori*: 74,2% (23/31 pazienti) con omeprazolo+amoxicillina+claritromicina verso 9,4% (3/32 pazienti) con amoxicillina+claritromicina. Tuttavia non ci sono evidenze cliniche di un effetto benefico relativamente ai sintomi della dispepsia. Questi studi non forniscono alcuna informazione per i bambini sotto i 4 anni di età.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### Assorbimento

L'omeprazolo e il suo sale di magnesio sono instabili in ambiente acido e per questo vengono somministrati per via orale sotto forma di granuli con film di rivestimento gastroresistente contenuti in capsule o compresse. L'assorbimento di omeprazolo è rapido con un picco dei livelli plasmatici approssimativamente 1-2 ore dopo la dose somministrata. L'assorbimento dell'omeprazolo avviene nel piccolo intestino ed è di solito completato in 3-6 ore. La somministrazione concomitante di cibo non ha influenza sulla biodisponibilità. La disponibilità sistemica (biodisponibilità) è approssimativamente del 40% dopo una singola somministrazione. Dopo somministrazioni giornaliere ripetute, la biodisponibilità aumenta fino al 60%.

### Distribuzione

Il volume apparente di distribuzione in soggetti sani è approssimativamente di 0,3 l/Kg di peso corporeo. Il legame di omeprazolo con le proteine plasmatiche è del 97%

### Biotrasformazione

L'omeprazolo è completamente metabolizzato dal sistema del citocromo P-450 (CYP). La maggior parte del suo metabolismo è dipendente dalla forma polimorfa CYP2C19 responsabile della formazione dell'idrossiomeprazolo il metabolita principale nel plasma. La restante parte è dipendente da un'altra specifica isoforma CYP3A4 responsabile della formazione di omeprazolo sulfonato. Come conseguenza dell'alta affinità dell'omeprazolo per il CYP2C19 possono manifestarsi una potenziale inibizione competitiva e un'interazione metabolica farmaco-farmaco con altri substrati del CYP2C19. Invece, data la bassa affinità per il CYP3A4, l'omeprazolo non ha una potenziale inibizione sul metabolismo di altri substrati del CYP3A4. In aggiunta l'omeprazolo è privo di effetto inibitorio sui principali enzimi del citocromo (CYP).

Approssimativamente circa il 3% della popolazione caucasica e il 15-20% della popolazione asiatica sono privi di enzimi CYP2C19 funzionali e vengono chiamati metabolizzatori lenti. In tali individui il metabolismo dell'omeprazolo è probabilmente catalizzato principalmente dal CYP3A4. Dopo somministrazioni giornaliere ripetute di 20 mg di omeprazolo, la media dell'AUC era tra 5 e 10 volte più alta nei metabolizzatori deboli rispetto ai soggetti che hanno un CYP2C19 funzionale (metabolizzatori veloci). Le concentrazioni medie del picco plasmatico erano più alte, da 3 a 5 volte. Questi dati non hanno implicazioni sulla posologia di omeprazolo.

### Eliminazione

L'emivita plasmatica di eliminazione dell'omeprazolo è solitamente più breve di un'ora sia dopo singola somministrazione che dopo somministrazione orale giornaliera ripetuta. L'omeprazolo è completamente eliminato dal plasma tra una somministrazione e l'altra e non ha la tendenza ad accumularsi tra una dose giornaliera e la successiva. Quasi l'80% di una dose orale di omeprazolo viene escreta come metabolita nelle urine, la restante quantità viene eliminata con le feci principalmente attraverso la secrezione biliare.

### Linearità/non linearità

L'AUC dell'omeprazolo aumenta con la somministrazione ripetuta. Questo aumento è dose-dipendente e risulta in una relazione dose-AUC non lineare dopo somministrazioni ripetute. Questo effetto dose e tempo-dipendente è dato da una diminuzione dell'effetto di primo passaggio del metabolismo e dalla clearance sistemica causata probabilmente da un'inibizione dell'enzima CYP2C19 da parte dell'omeprazolo e/o dei suoi metaboliti (ad esempio il sulfonato).

Non sono stati trovati metaboliti che hanno effetto sulla secrezione acida gastrica.

### Popolazioni speciali

#### *Compromissione epatica*

Il metabolismo dell'omeprazolo in pazienti che hanno una disfunzione del fegato è compromessa risultando in una aumentata AUC. L'omeprazolo non mostra alcuna tendenza ad accumularsi quando somministrato in un'unica dose giornaliera.

#### *Danno renale*

La farmacocinetica dell'omeprazolo, inclusa la biodisponibilità sistemica e la velocità di eliminazione, rimangono immutate nei pazienti con funzionalità renale ridotta.

#### *Pazienti anziani*

La velocità di metabolizzazione dell'omeprazolo è piuttosto ridotta nei soggetti anziani (75-79 anni di età).

### *Popolazione pediatrica*

Durante il trattamento con il dosaggio raccomandato nei bambini di 1 anno di età le concentrazioni plasmatiche ottenute sono paragonabili a quelle degli adulti. Nei bambini di età inferiore a 6 mesi, la clearance dell'omeprazolo è ridotta a causa della bassa capacità di metabolizzazione dell'omeprazolo.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

In studi condotti nell'arco di tutta la vita dell'animale, sono stati osservati iperplasia delle cellule ECL gastriche e carcinoidi nei ratti trattati con omeprazolo.

Tali alterazioni si devono alla prolungata ipergastrinemia secondaria all'inibizione acida. Simili risultati sono stati ottenuti dopo il trattamento con antagonisti dei recettori H<sub>2</sub>, inibitori di pompa protonica, e dopo parziale fundectomia. Quindi queste modifiche non sono dovute ad un effetto diretto da parte di un singolo principio attivo.

## **6. Informazioni farmaceutiche**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Contenuto della capsula; ipromellosa, talco, titanio diossido (E 171), sodio fosfato dibasico diidrato, acido metacrilico-etile acrilato copolimero 1:1 (Ph. Eur.) (contiene sodio laurilsolfato e polisorbato 80), trietile citrato, amido di mais, saccarosio.

Involucro della capsula: gelatina (contiene sodio laurilsolfato), titanio diossido, inchiostro della capsula [gomma lacca, ferro ossido nero (E 172) e potassio idrossido].

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente

### **6.3 Periodo di validità**

Blister (Al/Al): 30 mesi  
Flaconi HDPE: 36 mesi.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Blister (Al/Al): conservare a temperatura non superiore ai 30°C.

Flacone HDPE: Questo medicinale non richiede nessuna temperatura particolare di conservazione. Tenere il contenitore ben chiuso per proteggere il medicinale dall'umidità.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Flaconi di HDPE con chiusura provvista di agente essiccante.

Confezioni blister (Al/Al).

Confezioni da: 14, 15, 20, 28, 30, 50, 60, 90, 100 (2x50) capsule rigide gastroresistenti

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Nessuna istruzione in particolare.

## **7. Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio**

Zentiva Italia S.r.l.

Viale Bodio, 37/b

20158 Milano  
Italia

#### **8. Numero (i) dell'autorizzazione all'immissione in commercio**

**20 mg capsule rigide gastroresistenti** 14 capsule in blister AL/AL AIC n. 037333010  
**20 mg capsule rigide gastroresistenti** 15 capsule in blister AL/AL AIC n. 037333022  
**20 mg capsule rigide gastroresistenti** 20 capsule in blister AL/AL AIC n. 037333034  
**20 mg capsule rigide gastroresistenti** 28 capsule in blister AL/AL AIC n. 037333046  
**20 mg capsule rigide gastroresistenti** 30 capsule in blister AL/AL AIC n. 037333059  
**20 mg capsule rigide gastroresistenti** 50 capsule in blister AL/AL AIC n. 037333061  
**20 mg capsule rigide gastroresistenti** 60 capsule in blister AL/AL AIC n. 037333150  
**20 mg capsule rigide gastroresistenti** 90 capsule in blister AL/AL AIC n. 037333162  
**20 mg capsule rigide gastroresistenti** 100 (2X50) capsule in blister AL/AL AIC n. 037333073  
**20 mg capsule rigide gastroresistenti** 14 capsule in flacone HDPE AIC n. 037333085  
**20 mg capsule rigide gastroresistenti** 15 capsule in flacone HDPE AIC n. 037333097  
**20 mg capsule rigide gastroresistenti** 20 capsule in flacone HDPE AIC n. 037333109  
**20 mg capsule rigide gastroresistenti** 28 capsule in flacone HDPE AIC n. 037333111  
**20 mg capsule rigide gastroresistenti** 30 capsule in flacone HDPE AIC n. 037333123  
**20 mg capsule rigide gastroresistenti** 50 capsule in flacone HDPE AIC n. 037333135  
**20 mg capsule rigide gastroresistenti** 100 (2X50) capsule in flacone HDPE AIC n. 037333147

#### **9. Data di prima autorizzazione/Rinnovo dell'autorizzazione**

Data di prima autorizzazione: 10 ottobre 2007

Data dell'ultimo rinnovo:

#### **10. Data di revisione del testo:**